

УДК 616-092

Анализ переходов между линейными и нелинейными режимами кардиоритма у больных с ишемической болезнью сердца

Мезенцева Л.В.¹, Чомахидзе П.Ш.², Копылов Ф.Ю.², Перцов С.С.¹, Ластовецкий А.Г.¹ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, 125315, Москва, Россия² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Минздрава России», 119991, Москва, Россия

В предыдущих исследованиях, выполненных нами методом математического моделирования, было показано, что при увеличении частоты экстракардиальной импульсации, поступающей на сердце, возникают скачкообразные переходы между различными режимами кардиодинамики: линейные режимы сменяются хаотическими, отличающимися различными характеристиками устойчивости и упорядоченности сердечного ритма. Изучение переходов между линейными и нелинейными режимами кардиоритма имеет важное клиническое значение, так как уменьшение устойчивости сердечного ритма является одной из причин возникновения аритмий и увеличения частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. К группе пациентов, требующих особого внимания для предупреждения развития у них фатальных аритмий, относятся пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС). Поэтому целью настоящей работы явилось применение ранее разработанных математических методов и теоретических подходов для изучения переходов между линейными и нелинейными режимами кардиоритма у больных с ИБС. **Методы.** Анализировали нелинейную динамику сердечного ритма у больных с ИБС по результатам суточного мониторирования ЭКГ. Мониторирование проводилось на аппарате «General Electric» (США). Устойчивость временных рядов кардиоинтервалов оценивали по величине $F_{кр}$ — критической точке перехода кардиодинамики из линейного в хаотический режим. Под линейным режимом кардиодинамики подразумевался режим с устойчивым синусовым ритмом, под нелинейным (хаотическим) режимом подразумевался режим, при котором регистрировались различные виды экстрасистол. **Результаты.** Показано, что у больных ИБС при постепенном возрастании частоты сердечных сокращений, начиная с некоторой критической точки, происходит скачкообразный переход из линейного режима кардиоритма в хаотический, характеризующийся уменьшением степени его упорядоченности и устойчивости. **Заключение.** Существование у больных ИБС критической точки $F_{кр}$, разделяющей линейные и нелинейные режимы кардиоритма, согласуется с теоретическими результатами, полученными нами ранее методом математического моделирования.

Ключевые слова: сердечный ритм, устойчивость; математическая модель, ишемическая болезнь сердца.

Для корреспонденции: Мезенцева Лариса Валентиновна, доктор биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоционального стресса НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, E-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Для цитирования: Мезенцева Л.В., Чомахидзе П.Ш., Копылов Ф.Ю., Перцов С.С., Ластовецкий А.Г. Анализ переходов между линейными и нелинейными режимами кардиоритма у больных с ишемической болезнью сердца. Патогенез. 2017; 15(1): 54—58.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.01.2017

The analysis of transitions between linear and nonlinear regimes of cardiorythm at patiens with the ischemic heart disease

Mezentseva L.V.¹, Chomakhidze P.Sh.², Kopylov F.Yu.², Pertsov S.S.¹, Lastovetsky A.G.²¹ Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, 125315, Moscow, Russia² I.M. Sechenov First MGUMU, 119991, Moscow, Russia

In our previous researches performed by a mathematical modeling method, it has been shown that at increased extracardial impulsation arriving on heart, saltatory transitions between various regimes of cardiodynamics take place: linear regimens are replaced by chaotic ones with different characteristics of heart rate irregularity and cardiac electrical stability. The study of transitions between linear and nonlinear regimens of cardiodynamics has the important clinical value as depression of cardiac electrical stability is one of the reasons occurrence of arrhythmias and rising of mortality from cardiovascular diseases. The patients with ischemic heart disease belong to the group of the patients that require special attention to prevent fatal arrhythmia development. That is why the purpose of the present work was the application of the results of mathematical modeling to studying transitions between linear and nonlinear regimes of cardiodynamics in patients with ischemic heart disease. Nonlinear heart rate dynamics in patients with ischemic heart disease was studied by daily ECG monitoring on the

«General Electric» apparatus (USA). Stability of time series of RR intervals was estimated on a critical cardiodynamics transition point from stable linear to chaotic mode. The linear regimes of cardiodynamics was meant as a mode with a stable sinus rhythm whereas the nonlinear (chaotic) regime was considered as a mode at which various kinds of extra systoles were registered. It is shown that, in patients with ischemic heart disease upon gradual growth of the heart rate at a critical Fcr point, there was a saltatory transition from linear to chaotic regimes of cardiodynamics characterized by depression of degree of ordering and stability of the heart rate. Existence of a critical Fcr point separating linear and nonlinear regimes of cardiodynamics in patients with ischemic heart disease is in accordance with the theoretical results received earlier by us using a mathematical modeling method.

Keywords: stability of heart rate; mathematical model; ischemic heart disease

For citation: Mezentseva L.V., Chomakhidze P.Sh., Kopylov F.Yu., Pertsov S.S., Lastovetsky A.G. The analysis of transitions between linear and nonlinear regimes of cardiodynamics at patients with the ischemic heart disease. *Patogenez.* 2017; 15(1): 54–58 (In Russian).

For correspondence: Larisa V. Mezentseva, Dr. Sci. Biol., lead researcher of the System Mechanisms of Emotional Stress Laboratory «Anokhin Institute of Normal Physiology», Moscow, Russia, e-mail: l.v.mezentseva@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-5750-5366>

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25.01.2017

Введение

Известно, что у больных, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое является независимым фактором риска, провоцирующим уменьшение устойчивости сердечной деятельности и возникновение аритмий, что является одной из причин увеличения частоты общей и сердечно-сосудистой смертности [1–9]. Проблеме устойчивости сердечно-сосудистых функций посвящены многочисленные исследования [10–26]. Ведь именно уменьшение устойчивости сердечного ритма является основанием для идентификации пациентов с высоким риском возникновения жизненно опасных аритмий и внезапной сердечной смерти. На сегодняшний день смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в России является одной из наиболее высоких в мире, составляя 1462 смерти на 100 000 населения в год, а от внезапной сердечной смерти ежегодно умирают 200–250 тыс. чел. [27]. К группе пациентов, требующих особого внимания для предупреждения развития у них фатальных аритмий, относятся пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС). Поэтому особую актуальность приобретают исследования устойчивости кардиоритма именно у этой категории больных. В наших предыдущих исследованиях [28], выполненных методом математического моделирования, было показано, что при увеличении частоты экстракардиальной импульсации, поступающей на сердце, возникают скачкообразные переходы между различными режимами кардиодинамики: линейные режимы сменяются хаотическими, отличающимися различными характеристиками устойчивости и упорядоченности сердечного ритма. *Целью настоящей работы* явилось применение ранее разработанных математических методов и теоретических подходов для изучения устойчивости различных режимов кардиоритма у больных ИБС.

Методика

В исследование были включены 8 пациентов (средний возраст $69,2 \pm 7,8$ года) с ИБС. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на аппарате «General Electric», (США). У больных в течение дня через каждый час

оценивали статистические показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) а также эктопическую активность. Устойчивость временных рядов кардиоинтервалов оценивали по величине F_{cr} — критической точке перехода кардиодинамики из устойчивого линейного в нелинейный (хаотический режим). Под нелинейным (хаотическим) режимом подразумевался такой режим кардиоритма, при котором регистрировались аритмии (экстрасистолия, трепетание и мерцание предсердий, желудочковые тахикардии). Мы исходили из терминологии, введенной в [28], согласно которой, режим «хаос 1-й степени» — больные, у которых эпизодически возникали предсердные экстрасистолы (наджелудочковые эктопии), а режим «хаос 2-й степени» — больные с более тяжелыми видами аритмий (мерцательная аритмия, желудочковые тахикардии и другие). Настоящее исследование посвящено изучению условий перехода от линейного режима кардиодинамики (отсутствие аритмий) к хаотическому режиму 1-й степени. Переходы между режимами «хаос 1-й степени» и «хаос 2-й степени» исключались. Для нахождения критической точки F_{cr} оценивали частоты появления наджелудочковых эктопий (НЖЭ) и графически осуществляли поиск точки разрыва функции, выражающей зависимость величины НЖЭ от ЧСС. Результаты исследований сравнивали с теоретическими результатами, полученными методом компьютерного моделирования [28].

Результаты

Результаты исследований показали, что у больных с ИБС при постепенном возрастании частоты сердечных сокращений, начиная с некоторой критической точки F_{cr} , происходит скачкообразный переход из линейного режима кардиодинамики в хаотический режим. На рис. 1 показаны зависимости НЖЭ от ЧСС у двух больных с ИБС. Можно видеть, что для больного К (рис. 1А) при ЧСС менее 82 уд./мин НЖЭ = 0, т.е. имеет место линейный режим кардиоритма. При дальнейшем увеличении ЧСС происходит скачкообразный переход из линейного режима в хаотический. Такой переход идентифицируется по появлению предсердных экстрасистол, число которых возрастает с увеличением ЧСС. Критическая точка пере-

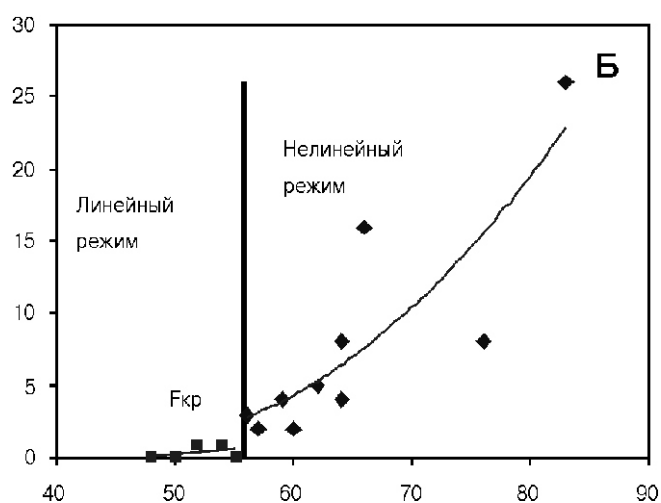
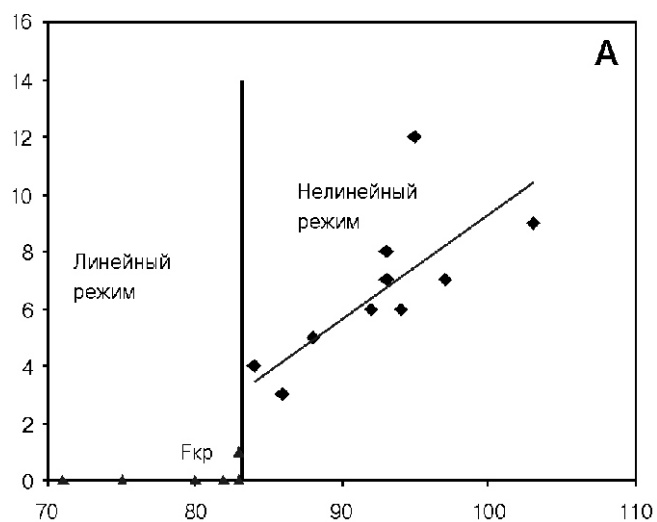


Рис. 1. Зависимость числа наджелудочковых эктопий от частоты сердечных сокращений у больных с ИБС с разными значениями $F_{кр}$. А — больной К с высоким значением $F_{кр}$ (83,1 уд./мин). Ось абсцисс — частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин). Ось ординат — число наджелудочковых эктопий (НЖЭ, ед.). Сплошная линия — аппроксимация экспериментальных значений линейной функцией. Б — больной М с низким значением $F_{кр}$ (55,8 уд./мин). Сплошная линия — полиномиальная аппроксимация экспериментальных значений.

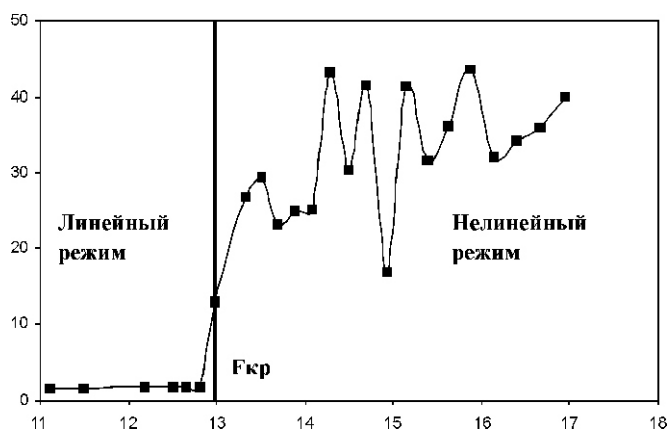


Рис. 2. Теоретическая зависимость стандартного отклонения RR интервалов от частоты входной экстракардиальной импульсации, поступающей на синоатриальный узел. Ось ординат: SDRR — стандартные отклонения RR интервалов, усл.ед. Ось абсцисс — частота импульсации F в усл.ед. $F_{кр}$ — критическая точка перехода кардиодинамики в нелинейный режим.

хода в нелинейный режим для этого больного равно $F_{кр} = 82,1$ уд./мин. Аналогичный переход в нелинейный режим для больного М (рис. 1Б) происходит при более низком значении критической точки $F_{кр} = 55,8$ уд./мин, что свидетельствует о меньшей функциональной лабильности больного М по сравнению с больным К. Существование критической точки перехода кардиодинамики из линейного в хаотический режим было характерно для всех обследованных больных. Ее значения находились в диапазоне $67,6 \pm 13,6$ уд./мин.

Полученные результаты сравнивали с результатами наших предыдущих исследований, выполненных методом компьютерного моделирования. Переходы между различными режимами кардиодинамики в условиях возрастания частоты экстракардиальной импульсации, поступающей на синоатриальный узел, изучали с помощью математической модели, основанной на закономерностях проведения электрических импульсов по проводящей системе сердца [28]. Методом компьютерного моделирования было теоретически предсказано существование критической точки перехода кардиоритма из линейного в хаотический режим. При проведении вычислительных экспериментов использовали 2 вида моделей: одноконтурная модель и двухконтурная. Одноконтурная модель основана на обобщенных характеристиках проводящей системы сердца, учитывающей величины периодов рефрактерности и задержек проведения только в атриовентрикулярном узле. Двухконтурная модель, учитывает характеристики периодов рефрактерности и задержек проведения не только в атриовентрикулярном, но и в синоатриальном узле. Результаты вычислительных экспериментов показали, что в условиях одноконтурной модели при постепенном возрастании частоты возбуждений предсердий, начиная с некоторого критического значения частоты $F_{кр}$, происходит скачкообразный переход из линейного в хаотический режим кардиодинамики, характеризующийся снижением устойчивости и упорядоченности сердечного ритма. Результаты аналитического исследования математической модели показали, что критическая частота $F_{кр}$ определяется формулой:

$$F_{кр} = 1 / (2\sqrt{K_{AB}}),$$

где K_{AB} — крутизна функции реституции атриовентрикулярного узла [28].

Более сложная, двухконтурная модель, выявила существование двух критических точек, разделяющих 3 различных режима кардиодинамики: линейный, «хаос 1-й степени» и «хаос 2-й степени». Режим «хаос 1-й степени» — больные, у которых эпизодически возникали предсердные экстрасистолы (наджелудочковые эктопии), и режим «хаос 2-й степени» — больные с более тяжелыми видами аритмий (мерцательная аритмия, желудочковые тахикардии и др). В настоящей работе мы исследовали точку перехода $F_{кр}$ от линейного режима кардиодинамики к хаотическому режиму 1-й степени. Переходы между режимами «хаос 1-й степени» и «хаос 2-й степени» мы не рассматривали. На рис. 2 показаны теоретические результаты, выполненные методом компьютерного моделирования, иллюстрирующие существование критической точки перехода кардиоритма из линейного в хаотический режим.

Здесь показана расчетная зависимость стандартного отклонения RR интервалов (SDRR) от частоты (F) вход-

ной экстракардиальной импульсации, поступающей на синоатриальный узел. Можно видеть, что если при $F < F_{кр}$ наблюдается устойчивая кардиодинамика с минимальной вариабельностью, то при $F > F_{кр}$ величина стандартного отклонения RR интервалов резко возрастает и зависимость SDRR(F) приобретает нерегулярный характер.

Аналогичный скачкообразный переход происходил и у больных ИБС. На рис. 3 и 4 показаны зависимости стандартного отклонения RR интервалов от ЧСС у тех же больных.

Здесь у больного К (рис. 3) в точке $F_{кр} = 82,1$ уд./мин имеет место разрыв функции SDRR (ЧСС), характеризующийся скачкообразным возрастанием SDRR и последующего возрастания этой величины с ростом ЧСС.

Аналогичный переход для больного М (рис. 4) происходит в точке $F_{кр} = 55,8$ уд./мин. Сравнение этих рисунков с рис. 2 показывает сходство теоретических и экспериментальных зависимостей статистических характеристик RR интервалов от ЧСС, проявляющееся в разрывном характере этих кривых и существовании у больных ИБС предсказанной нами ранее теоретически критической точки ($F_{кр}$) перехода кардиоритма из линейного в хаотический режим. Этот результат имеет важное практическое значение, так как пациенты с ИБС относятся к группе больных повышенного риска, требующих особого внимания для предупреждения развития у них фатальных аритмий. В наших предыдущих исследованиях также было теоретически доказано существование взаимосвязи между устойчивостью и упорядоченностью различных режимов кардиодинамики: чем ниже степень упорядоченности временного ряда RR интервалов, тем ниже его устойчивость [15–18]. Поэтому переход кардиодинамики в хаотический режим означает уменьшение устойчивости сердечной деятельности, т.е. величина ЧСС является фактором риска для развития аритмий. Этот вывод согласуется с результатами многочисленных исследований [1–9], свидетельствующих о том, что у больных, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, ЧСС в покое является независимым фактором риска, провоцирующим снижение устойчивости сердечного ритма и возникновение фатальных аритмий, что является одной из причин повышения общей и сердечно-сосудистой смертности. Поэтому в клинической практике ведения больных ИБС в дополнение к существующим методикам и диагностическим показателям состояния пациентов можно рекомендовать введение нового показателя — критической точки перехода линейного режима кардиоритма в хаотический режим $F_{кр}$. Эта критическая точка определяет функциональную лабильность сердца и адаптивные возможности организма. Чем ниже величина $F_{кр}$, тем при более низких значениях ЧСС происходит переход сердечного ритма в неустойчивый режим функционирования, тем больше вероятность возникновения у пациента жизненно опасных аритмий и обратно: чем больше величина $F_{кр}$, тем больше функциональная лабильность сердца, тем больше резервные возможности организма. Данная зависимость является предпосылкой для проведения медикаментозной коррекции, одним из способов которой является применение бета-адреноблокаторов с индивидуальным, тщательно подобранным на основании оценки величины $F_{кр}$ выбором типа препарата и его дозировки.

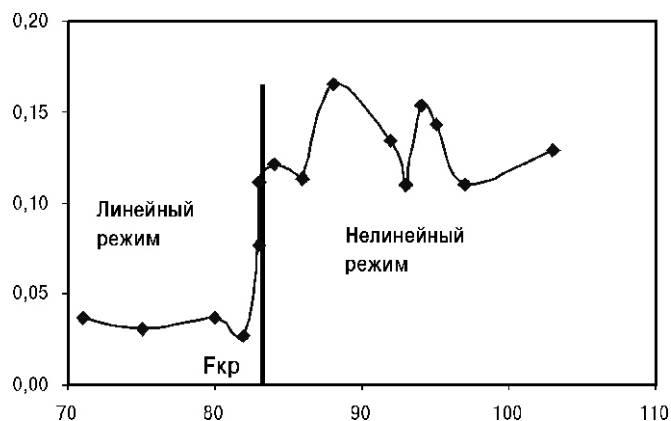


Рис. 3. Зависимость стандартного отклонения RR интервалов от частоты сердечных сокращений у больного К с высоким значением $F_{кр}$ (83,1 уд./мин.). Ось абсцисс — частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин). Ось ординат — стандартное отклонение RR интервалов (SDRR, с).

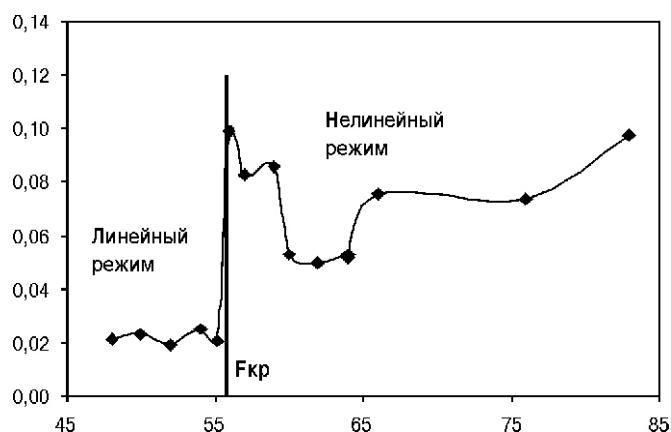


Рис. 4. Зависимость стандартного отклонения RR интервалов от частоты сердечных сокращений у больного М с низким значением $F_{кр}$ (55,8 уд./мин.). Ось абсцисс — частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин). Ось ординат — стандартное отклонение RR интервалов (SDRR, с).

Список литературы

- Holmqvist F, Kim S, Steinberg BA, Reiffel JA, Mahaffey KW, Gersh BJ. et al. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart*. 2015; 101(11):894-9.
- Yip AM, Zhai AB, Haddad H: Heart rate and heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2016; 31(2):204-8.
- Huang Y, Wang Z, Liu X, Li W, Wang M, Chen S, Wu S. Effects of high resting heart rate on the stability of carotid artery plaque in a middle and advanced aged population. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014; 94(29):2308-11.
- Steinberg BA, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Gersh BJ, Holmqvist F. et al. Increased Heart Rate Is Associated With Higher Mortality in Patients With Atrial Fibrillation (AF). *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(9): e002031.
- Spartano NL, Lyass A, Larson MG, Lewis GD, Vasan RS. Submaximal Exercise Systolic Blood Pressure and Heart Rate at 20 Years of Follow-up. *Am Heart Assoc*. 2016; 5(6) pii: e002821. doi: 10.1161/JAHA.115.002821.
- Oliva F, Ammirati E, Campana C, Carubelli V, Ciro A, Di Tanno G, Mortara A, Senni M, Morandi F, Metra M. Heart rate and outcome in patients with acute and chronic heart failure. *G. Ital. Cardiol*. 2016; 17(3):3-16.
- Wolf J, Drozdowski J, Czechowicz K, Winklewski PJ, Jassem E, Kara T, Somers VK, Narkiewicz K. Effect of beta-blocker therapy on heart rate response in patients with hypertension and newly diagnosed

untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Cardiol.* 2016;1;202:67-72.

8. Chu CY, Lin TH, Hsu PC, Lee WH, Lee HH, Chiu CA, Su HM, Lee CS, Yen HW, Voon WC, Lai WT, Sheu SH. Heart rate significantly influences the relationship between atrial fibrillation and arterial stiffness. *Int J Med Sci.* 2013;10(10):1295-300. doi: 10.7150/ijms.6619.

9. Osadchii OE. Reduced intrinsic heart rate is associated with reduced arrhythmic susceptibility in guinea-pig heart. *Scand Cardiovasc J.* 2014; 48(6):357-67. doi: 10.3109/14017431.2014.976256.

10. Wu TY, Ham SW, Katz SG. Predictors and consequences of hemodynamic instability after carotid artery stenting. *Ann Vasc Surg.* 2015; 29(6):1281-5. doi: 10.1016/j.avsg.2015.03.035.

11. Israel CW, Manegold JC. Electrical storm: definition, prevalence, causes and prognostic implications. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2014;25(2):59-65. doi: 10.1007/s00399-014-0321-y.

12. Sarusi A, Rarosi F, Szucs M, Csik N, Farkas AS, Papp JG, Varro A, Forster T, Curtis MJ, Farkas A. Absolute beat-to-beat variability and instability parameters of ECG intervals: biomarkers for predicting ischaemia-induced ventricular fibrillation. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(7):1772-82. doi: 10.1111/bph.12579.

13. Imam MH, Karmakar CK, Khandoker AH, Palaniswami M. Effect of premature activation in analyzing QT dynamics instability using QT-RR model for ventricular fibrillation and healthy subjects. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013; 2559-62. doi: 10.1109/EMBC.2013.6610062.

14. Nayyar S, Roberts-Thomson KC, Hasan MA, Sullivan T, Harrington J, Sanders P, Baumert M. Autonomic modulation of repolarization instability in patients with heart failure prone to ventricular tachycardia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305(8):H1181-8. doi: 10.1152/ajpheart.00448.2013.

15. Mezentseva L.V. Computer Modeling of the Parametric Stability of Heart Rate Dynamics in Atrial Fibrillation. *Biophysics.* 2014; 59(6): 1180-5. (in Russian)

16. Mezentseva L. V. Analysis of Stability of Different Regimes of Heart Rate Dynamics by Computer Modeling. *Biophysics.* 2014; 59(1):119-23. (in Russian)

17. Mezentseva L. V. Parameters of Atrioventricular Conduction and Stability of Different Regimes of Heart Rate Dynamics. *Biophysics.* 2014; 59(1): 124-28. (in Russian)

18. Mezentseva L. V., Pertsov S. S.. Computer Modeling-Based Analysis of the Persistence of Different Modes of Heart Rate Dynamics. *Biophysics.* 2015;60(5): 823-26. (in Russian)

19. Goldenberg I, Barsheshet A. Instability of ventricular repolarization in long QT syndrome: is the corrected QT interval sufficient for risk assessment? *Heart Rhythm.* 2013; 10(8):1176-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.022.

20. Abisse SS, Lampert R, Burg M, Soufer R, Shusterman V. Cardiac repolarization instability during psychological stress in patients with ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol.* 2011; 44(6):678-83. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2011.07.019.

21. Shu J, Yan GX. Instability of type 1 Brugada wave: A more sensitive ECG predictor of cardiac events? *Heart Rhythm.* 2011; 8(7):1022-3. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.007.

22. Xie F, Qu Z, Garfinkel A, Weiss JN. Effects of simulated ischemia on spiral wave stability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280(4):H1667-73.

23. Huikuri HV. Heart rate dynamics and vulnerability to ventricular tachyarrhythmias. *Ann Med.* 1997 29(4):321-5.

24. Bayes-de-Luna A, Vinolas X, Guindo J, Bayes-Genis A. Risk stratification after myocardial infarction: role of electrical instability, ischemia, and left ventricular function. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994; 8 Suppl 2:335-43.

25. Sadoul N1, Aliot E. Electric stability of the heart after myocardial infarction: role of anti-arrhythmia agents during postinfarction. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1992; 85(5 Suppl):773-80.

26. Kaplan DT, Cohen RJ. Application of non-linear dynamics to the characterization of cardiac electrical instability. *Comput Cardiol.* 1987;13:439-42.

27. Bockeria O.L., Biniashvili M.B. Sudden cardiac death and ischemic heart disease. *Annaly aritmologii.* 2013; 10 (2), 79-87. (in Russian).

28. Mezentseva L.V. Analysis of the Nonlinear Heart Rate Dynamics by Two-Contour Mathematical Model. *Biophysics.* 2011; 56 (3): 510-515. (in Russian)

Сведения об авторах

Мезенцева Лариса Валентиновна (Mezentseva Larisa V), доктор биол.наук, ст. науч. сотр. лаборатории системных механизмов эмоционального стресса НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина. Москва, Россия. e-mail: l.v.mezentseva@mail.ru. http://orcid.org/0000-0001-5750-5366

Чомахидзе Петр Шалвович (Chomakhidze Petr SH.), канд. мед. наук, доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии 1-го МГМУ им. И.М.Сеченова. Москва, Россия.

Копылов Филипп Юрьевич (Korylov Filipp Yu.), доктор мед. наук, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии 1-го МГМУ им. И.М.Сеченова. Москва, Россия.

Перцов Сергей Сергеевич (Pertsov Sergei S.), доктор мед. наук, член-корр. РАН, зав. лабораторией системных механизмов эмоционального стресса НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина. Москва, Россия.

Ластовецкий Альберт Генрихович (Lastovetsky Albert G.), доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава РФ, Москва, Россия.